

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 2 月 4 日 (2021.2.4)

【公表番号】特表 2020-502244 (P2020-502244A)

【公表日】令和 2 年 1 月 23 日 (2020.1.23)

【年通号数】公開・登録公報 2020-003

【出願番号】特願 2019-534372 (P2019-534372)

【国際特許分類】

C 07 C 227/06 (2006.01)

C 07 C 229/36 (2006.01)

【F I】

C 07 C 227/06

C 07 C 229/36

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 12 月 17 日 (2020.12.17)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

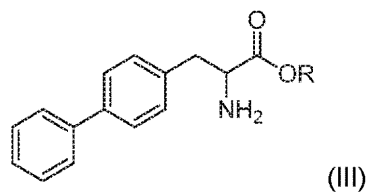
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

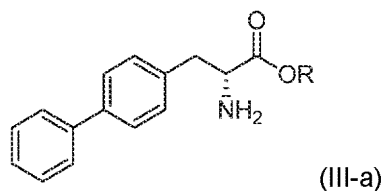
式 (I I I) の化合物、またはその塩、

【化 1】



好ましくは、式 (I I I - a) の化合物、またはその塩

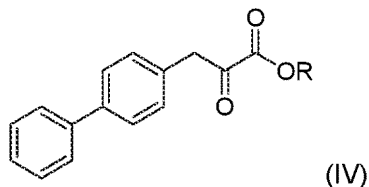
【化 2】



(両方の式中、R が、水素またはカルボキシル保護基である) を調製するための方法であって、

式 (I V)

【化 3】



(式中、R が、水素またはカルボキシル保護基である) の化合物、またはその塩を、アミンドナーの存在下で、(R) - 選択的 - トランスアミナーゼと接触させることによって、式 (III) の前記化合物に転化することを含み、式 (IV) の前記化合物から式 (III) の前記化合物への、好ましくは、式 (III - a) の前記化合物への転化率が、50% 超である方法。

【請求項 2】

前記アミンドナーが、アキラル C₁ ~ C₇ - アルキルアミン、アキラル C₃ ~ C₈ - シクロアルキルアミン、アキラル C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₇ - アルキルアミン、アキラル C₁ ~ C₇ - アルキルジアミン、アキラルアミノ - C₁ ~ C₇ - アルカン酸、およびアキラル C₆ ~ C₁₀ - アリール - ジ (C₁ ~ C₇ - アルキルアミン) からなる群から選択されるアキラルアミンドナーである、請求項 1 に記載の方法。

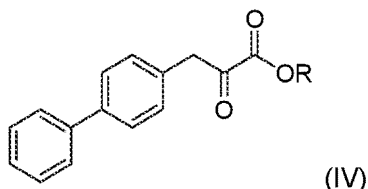
【請求項 3】

前記アキラルアミンドナーが、イソプロピルアミン (2 - アミノプロパン) である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

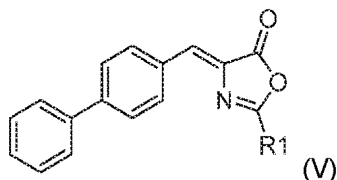
式 (IV)

【化 4】



(式中、R が、水素またはカルボキシル保護基である) の前記化合物、またはその塩が、式 (V) (式中、R が水素である) の化合物を得るための、酸性または塩基性条件下での、式 (V)

【化 5】

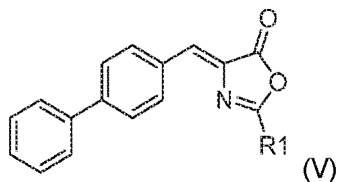


(式中、R₁ が、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₆ ~ C₁₀ - アリールまたは C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₇ - アルキルである) の化合物の加水分解、および任意選択的に、カルボキシル保護基 R の導入を含むプロセスによって得られる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

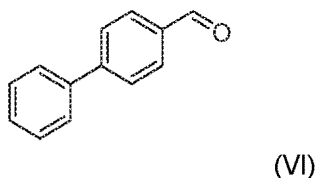
式 (V)

【化 6】



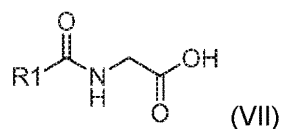
(式中、R₁が、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)の前記化合物が、
式(VI)

【化 7】



の前記化合物と、式(VII)

【化 8】

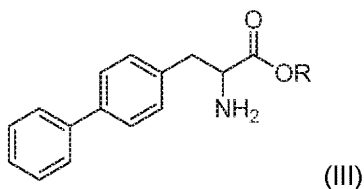


(式中、R₁が、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)の化合物、またはその塩との反応を含むプロセスによって得られる、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

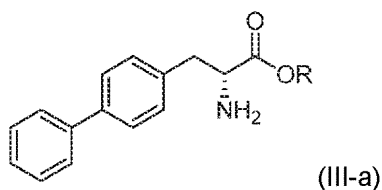
式(III)の前記得られた化合物、またはその塩

【化 9】



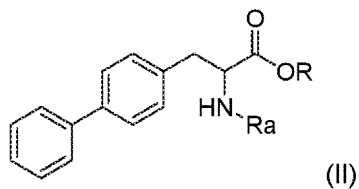
好ましくは、式(III-a)の化合物、またはその塩

【化 10】



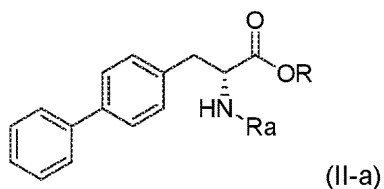
(両方の式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基である)が、
窒素保護基R_aの導入を含むプロセスによって、式(III)の化合物、またはその塩

【化 1 1】



好ましくは、式 (II-a) の化合物、またはその塩

【化 1 2】

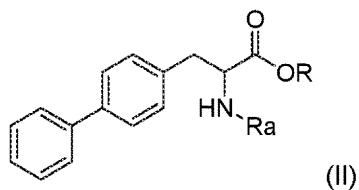


(両方の式中、R が、水素またはカルボキシル保護基であり、Ra が窒素保護基である) に転化される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

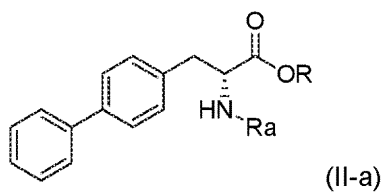
式 (II) の前記得られた化合物、またはその塩

【化 1 3】



好ましくは、式 (II-a) の化合物、またはその塩

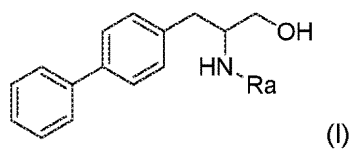
【化 1 4】



(両方の式中、R が、水素またはカルボキシル保護基であり、Ra が窒素保護基である) が、

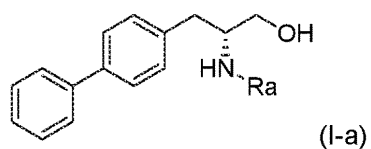
還元剤の存在下での、式 (II) の前記化合物の還元を含むプロセスによって、式 (I) の化合物、またはその塩

【化 1 5】



好ましくは、式 (I-a) の化合物、またはその塩

【化 16】

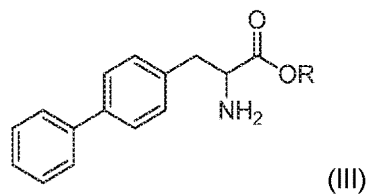


(両方の式中、R a が窒素保護基である) に転化される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

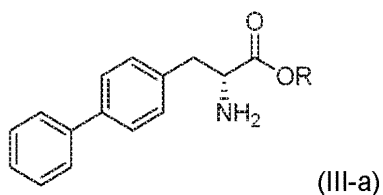
式 (I I I) の前記得られた化合物、またはその塩

【化 17】



好ましくは、式 (I I I - a) の化合物、またはその塩

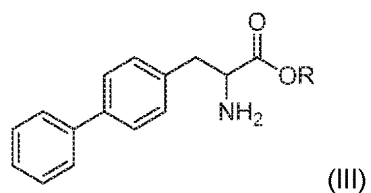
【化 18】



(両方の式中、R が水素である) が、

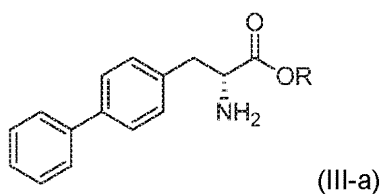
アルコール R - OH (ここで、R が、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₆ ~ C₁₀ - アリールまたは C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₇ - アルキルである) との反応を含むプロセスによって、最初に、式 (I I I) の化合物、またはその塩

【化 19】



好ましくは、式 (I I I - a) の化合物、またはその塩

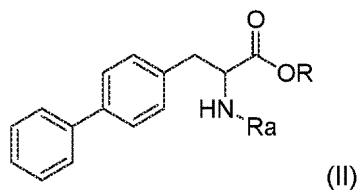
【化 20】



(両方の式中、R が、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₆ ~ C₁₀ - アリールまたは C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₇ - アルキルである) に転化され、

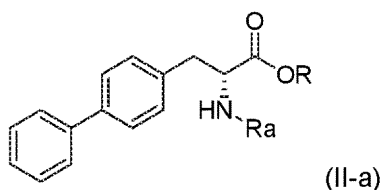
次に、それが、続いて、窒素保護基 R a の導入を含むプロセスによって、式 (I I) の化合物、またはその塩

【化 2 1】



好ましくは、式 (I I - a) の化合物、またはその塩

【化 2 2】

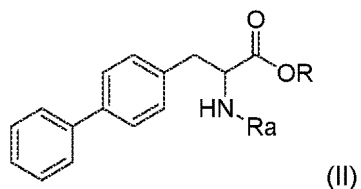


(両方の式中、R が、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₆ ~ C₁₀ - アリールまたは C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₇ - アルキルであり、R a が窒素保護基である) に転化される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

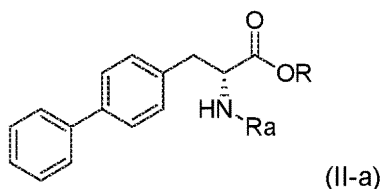
式 (I I) の前記得られた化合物、またはその塩

【化 2 3】



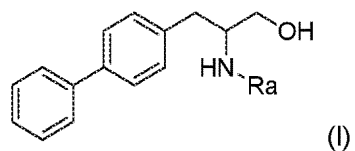
好ましくは、式 (I I - a) の化合物、またはその塩

【化 2 4】



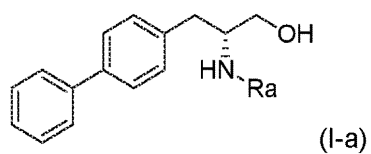
(両方の式中、R が、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₆ ~ C₁₀ - アリールまたは C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₇ - アルキルであり、R a が窒素保護基である) が、還元剤の存在下での、式 (I I) の前記化合物の還元を含むプロセスによって、式 (I) の化合物、またはその塩

【化 2 5】



好ましくは、式 (I - a) の化合物、またはその塩

【化 2 6】

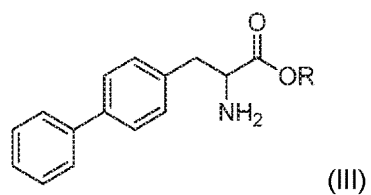


(両方の式中、R a が窒素保護基である) に転化される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 0】

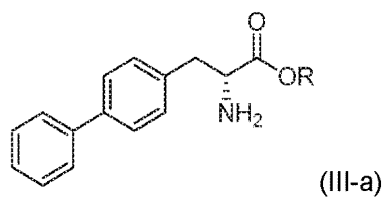
式 (I I I) の前記得られた化合物、またはその塩

【化 2 7】



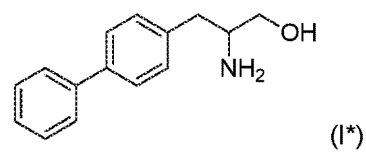
好ましくは、式 (I I I - a) の化合物、またはその塩

【化 2 8】



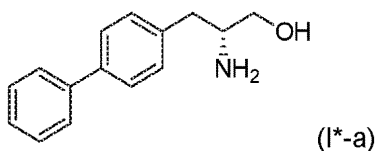
(両方の式中、R が、水素またはカルボキシル保護基である) が、
還元剤の存在下での、式 (I I I) の前記化合物の還元を含むプロセスによって、式 (I
*)

【化 2 9】



の化合物、またはその塩、好ましくは、式 (I * - a)

【化 3 0】

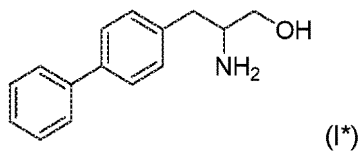


の化合物、またはその塩に転化される、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1】

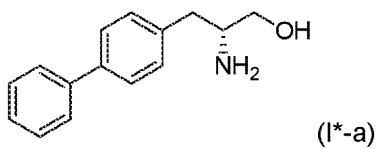
式 (I*)

【化 3 1】



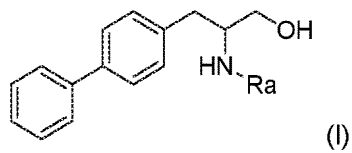
の前記得られた化合物、またはその塩、好ましくは、式 (I* - a)

【化 3 2】



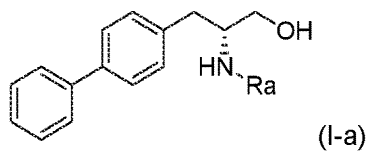
の前記化合物、またはその塩が、窒素保護基 R_a の導入を含むプロセスによって、式 (I)

【化 3 3】



好ましくは、式 (I - a) の化合物、またはその塩

【化 3 4】

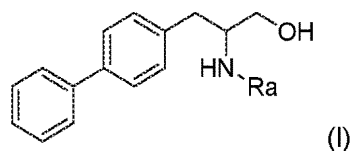


(両方の式中、R_a が窒素保護基である) に転化される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 1 2】

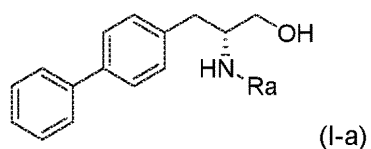
式 (I) の前記得られた化合物、またはその塩、

【化 3 5】

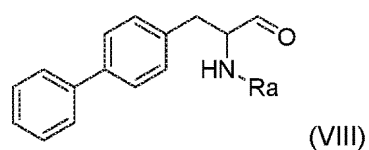


好ましくは、式 (I - a) の化合物、またはその塩

【化 3 6】

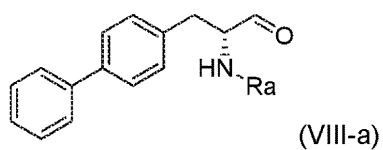


(両方の式中、R a が窒素保護基である) が、
 T E M P O 媒介酸化反応またはデス・マーチン・ペルヨージナンによる酸化を含むプロセスによって反応されて、式 (V I I I) の化合物、またはその塩、
 【化 3 7】



好ましくは、式 (V I I I - a) の化合物、またはその塩

【化 3 8】

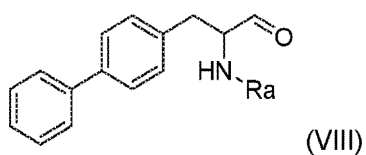


(両方の式中、R a が、水素または窒素保護基である) が得られる、請求項 7、9 または
 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

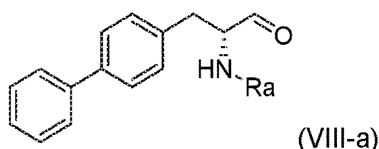
式 (V I I I)

【化 3 9】



の前記得られた化合物、またはその塩、好ましくは、式 (V I I I - a)

【化 4 0】



の化合物、またはその塩が、さらに反応されて、N - (3 - カルボキシル - 1 - オキソプロピル) - (4 S) - (p - フェニルフェニルメチル) - 4 - アミノ - (2 R) - メチルブタン酸エチルエステル、またはその塩が調製される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

R a は各式中において窒素保護基であり、それが存在する場合、水素、または C₁ ~ C₆ - アルキル (非置換であるか、またはトリ - C₁ ~ C₆ - アルキルシリル C₁ ~ C₇ - アルコキシ、C₆ ~ C₁₀ - アリール、または複素環式基 (5 ~ 14 個の環原子、および N、O、S、S (O) または S (O)₂ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である) で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、または C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₇ - アルコキシ、C₂ ~ C₈ - アルカノイル - オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、および C F₃ からなる群から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの残基で置換される) ;

C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₂ - アルコキシカルボニル ; C₁ ~ C₁₀ - アルケニルオキシカルボニル ; C₁ ~ C₆ - アルキルカルボニル ; C₆ ~ C₁₀ - アリールカルボニル ; C₁ ~ C₆ - アルコキシカルボニル ; C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₆ - アルコキシカルボニル ; アリル ; シンナミル ; スルホニル ; スルフェニル ; スクシンイミジル、およびシリル (ここで、各シリル基が、S i R₁₁ R₁₂ R₁₃ 基であり、ここで、R₁₁、R₁₂ および R₁₃ が、互いに独立して、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₆ ~ C₁₀ - アリールまたはフェニル - C₁ ~ C₄ - アルキルである)

から選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

窒素保護基としての R a は、C₁ ~ C₇ - アルコキシカルボニル、好ましくは、t e r t - ブトキシカルボニルである、請求項 1 3 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0209

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0209】

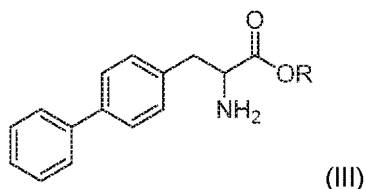
分析データについては、上記の化合物 5 からの化合物 6 の調製を参照されたい。

本発明は、以下の態様を含む。

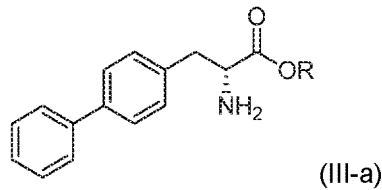
[1]

式 (I I I) の化合物、またはその塩、

【化 9 7】

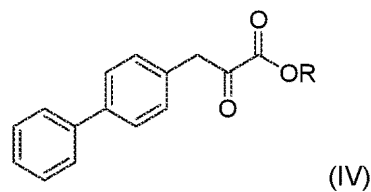


好ましくは、式 (I I I - a) の化合物、またはその塩
【化 9 8】



(両方の式中、R が、水素またはカルボキシル保護基である) を調製するための方法であ
って、

式 (I V)
【化 9 9】



(式中、R が、水素またはカルボキシル保護基である) の化合物、またはその塩を、
アミンドナーの存在下で、(R) - 選択的 - トランスアミナーゼと接触させることによ
って、式 (I I I) の前記化合物に転化することを含み、式 (I V) の前記化合物から式
(I I I) の前記化合物への、好ましくは、式 (I I I - a) の前記化合物への転化率が
、50%超である方法。

[2]

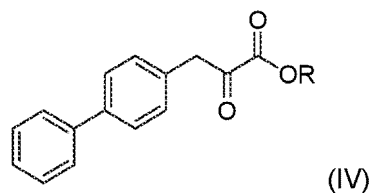
前記アミンドナーが、アキラル C₁ ~ C₇ - アルキルアミン、アキラル C₃ ~ C₈ - シ
クロアルキルアミン、アキラル C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₇ - アルキルアミン、
アキラル C₁ ~ C₇ - アルキルジアミン、アキラルアミノ - C₁ ~ C₇ - アルカン酸、お
よびアキラル C₆ ~ C₁₀ - アリール - ジ (C₁ ~ C₇ - アルキルアミン) からなる群か
ら選択されるアキラルアミンドナーである、[1] に記載の方法。

[3]

前記アキラルアミンドナーが、イソプロピルアミン (2 - アミノプロパン) である、[
2] に記載の方法。

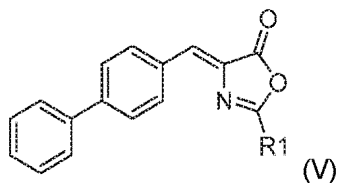
[4]

式 (I V)
【化 1 0 0】



(式中、R が、水素またはカルボキシル保護基である) の前記化合物、またはその塩が、
式 (I V) (式中、R が水素である) の化合物を得るための、酸性または塩基性条件下で
の、式 (V)

【化 1 0 1】

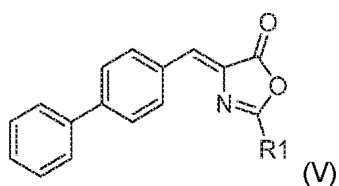


(式中、R₁が、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)の化合物の加水分解、および任意選択的に、カルボキシル保護基Rの導入を含むプロセスによって得られる、[1]～[3]のいずれかに記載の方法。

[5]

式 (V)

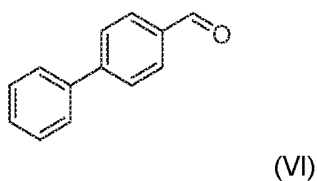
【化 1 0 2】



(式中、R₁が、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)の前記化合物が、

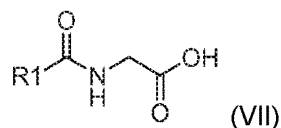
式 (V I)

【化 1 0 3】



の前記化合物と、式 (V I I)

【化 1 0 4】

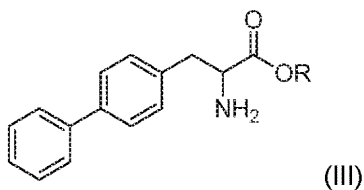


(式中、R₁が、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)の化合物、またはその塩との反応を含むプロセスによって得られる、[6]に記載の方法。

[6]

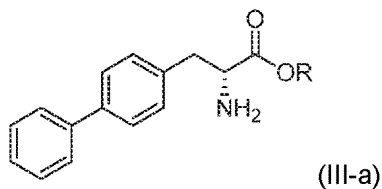
式 (I I I) の前記得られた化合物、またはその塩

【化 1 0 5】



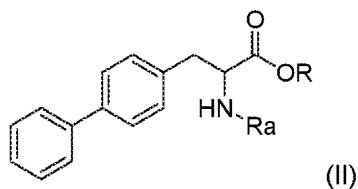
好ましくは、式 (I I I - a) の化合物、またはその塩

【化 1 0 6】



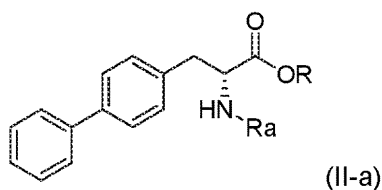
(両方の式中、R が、水素またはカルボキシル保護基である) が、
窒素保護基 R a の導入を含むプロセスによって、式 (I I) の化合物、またはその塩

【化 1 0 7】



好ましくは、式 (I I - a) の化合物、またはその塩

【化 1 0 8】

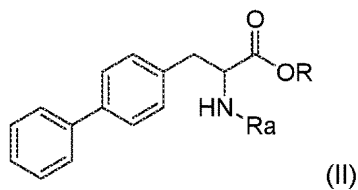


(両方の式中、R が、水素またはカルボキシル保護基であり、R a が窒素保護基である)
に転化される、[1] ~ [5] のいずれかに記載の方法。

[7]

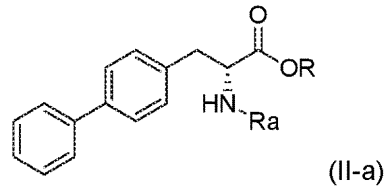
式 (I I) の前記得られた化合物、またはその塩

【化 1 0 9】



好ましくは、式 (I I - a) の化合物、またはその塩

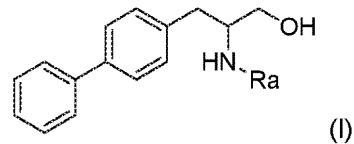
【化 1 1 0】



(両方の式中、R が、水素またはカルボキシル保護基であり、R a が窒素保護基である) が、

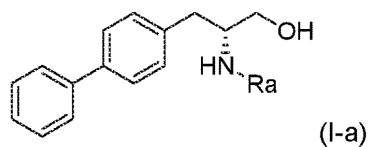
還元剤の存在下での、式 (I I) の前記化合物の還元を含むプロセスによって、式 (I) の化合物、またはその塩

【化 1 1 1】



好ましくは、式 (I - a) の化合物、またはその塩

【化 1 1 2】

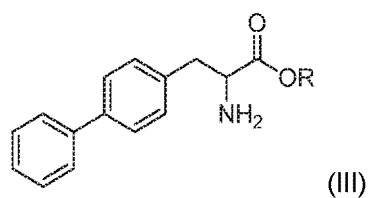


(両方の式中、R a が窒素保護基である) に転化される、[6] に記載の方法。

[8]

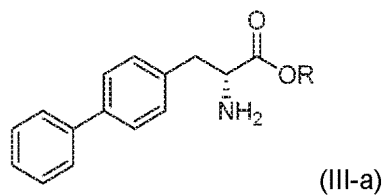
式 (I I I) の前記得られた化合物、またはその塩

【化 1 1 3】



好ましくは、式 (I I I - a) の化合物、またはその塩

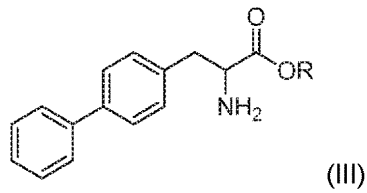
【化 1 1 4】



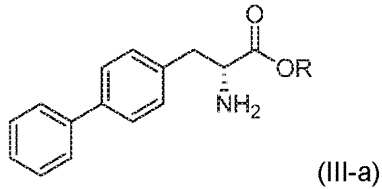
(両方の式中、R が水素である) が、

アルコール R - OH (ここで、R が、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₆ ~ C₁₀ - アリールまたは C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₇ - アルキルである) との反応を含むプロセスに

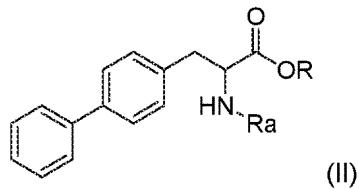
よって、最初に、式 (I I I) の化合物、またはその塩
【化 1 1 5】



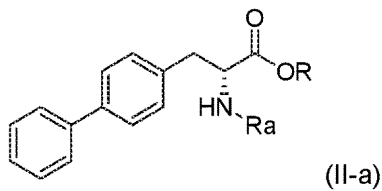
好ましくは、式 (I I I - a) の化合物、またはその塩
【化 1 1 6】



(両方の式中、R が、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ - アリールまたは $C_6 \sim C_{10}$ - アリール - $C_1 \sim C_7$ - アルキルである) に転化され、
次に、それが、続いて、窒素保護基 R a の導入を含むプロセスによって、式 (I I) の化合物、またはその塩
【化 1 1 7】



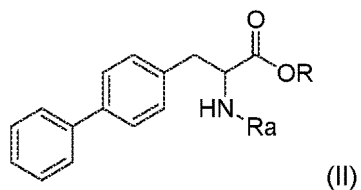
好ましくは、式 (I I - a) の化合物、またはその塩
【化 1 1 8】



(両方の式中、R が、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ - アリールまたは $C_6 \sim C_{10}$ - アリール - $C_1 \sim C_7$ - アルキルであり、R a が窒素保護基である) に転化される、
[1] ~ [5] のいずれかに記載の方法。
[9]

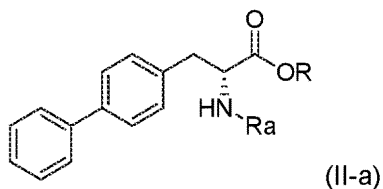
式 (I I) の前記得られた化合物、またはその塩

【化 1 1 9】



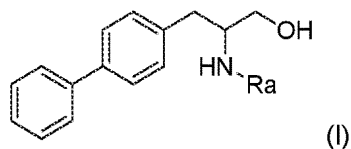
好ましくは、式 (I I - a) の化合物、またはその塩

【化 1 2 0】



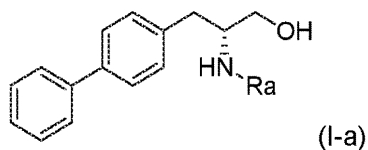
(両方の式中、R が、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₆ ~ C₁₀ - アリールまたは C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₇ - アルキルであり、R a が窒素保護基である) が、還元剤の存在下での、式 (I I) の前記化合物の還元を含むプロセスによって、式 (I) の化合物、またはその塩

【化 1 2 1】



好ましくは、式 (I - a) の化合物、またはその塩

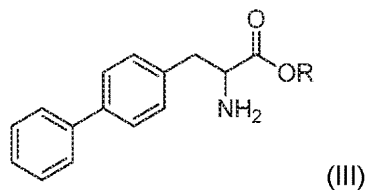
【化 1 2 2】



(両方の式中、R a が窒素保護基である) に転化される、[8] に記載の方法。
[1 0]

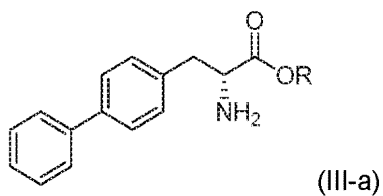
式 (I I I) の前記得られた化合物、またはその塩

【化 1 2 3】



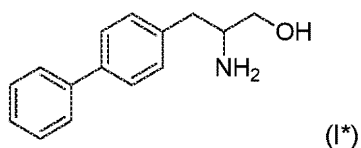
好ましくは、式 (I I I - a) の化合物、またはその塩

【化 1 2 4】



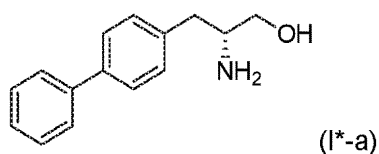
(両方の式中、R が、水素またはカルボキシル保護基である) が、
還元剤の存在下での、式 (I I I) の前記化合物の還元を含むプロセスによって、式 (I ^{*})

【化 1 2 5】



の化合物、またはその塩、好ましくは、式 (I ^{*} - a)

【化 1 2 6】

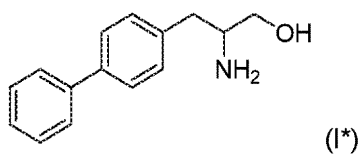


の化合物、またはその塩に転化される、[1] ~ [5] のいずれかに記載の方法。

[1 1]

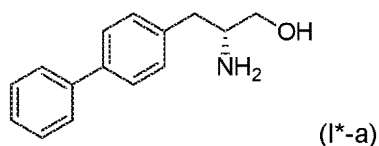
式 (I ^{*})

【化 1 2 7】



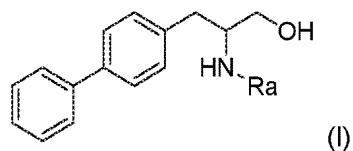
の前記得られた化合物、またはその塩、好ましくは、式 (I ^{*} - a)

【化 1 2 8】



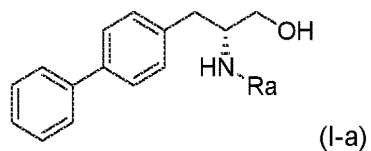
の前記化合物、またはその塩が、窒素保護基の導入を含むプロセスによって、式 (I) の
化合物、またはその塩

【化 1 2 9】



好ましくは、式 (I - a) の化合物、またはその塩

【化 1 3 0】

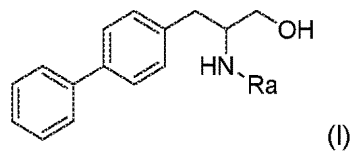


(両方の式中、R a が窒素保護基である) に転化される、[1 0] に記載の方法。

[1 2]

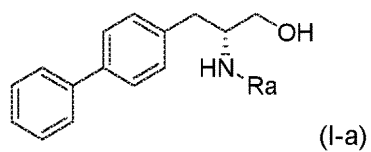
式 (I) の前記得られた化合物、またはその塩、

【化 1 3 1】



好ましくは、式 (I - a) の化合物、またはその塩

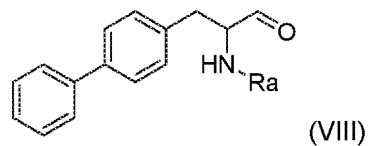
【化 1 3 2】



(両方の式中、R a が窒素保護基である) が、

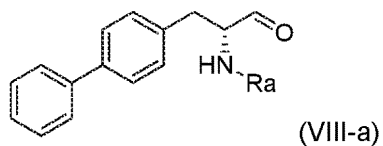
TEMPO 媒介酸化反応またはデス・マーチン・ペルヨージナンによる酸化を含むプロセスによって反応されて、式 (V I I I) の化合物、またはその塩、

【化 1 3 3】



好ましくは、式 (V I I I - a) の化合物、またはその塩

【化 1 3 4】

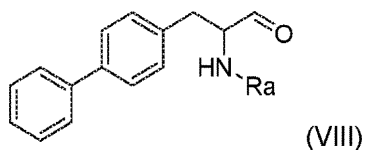


(両方の式中、R a が、水素または窒素保護基である) が得られる、[7]、[9] または [1 1] に記載の方法。

[1 3]

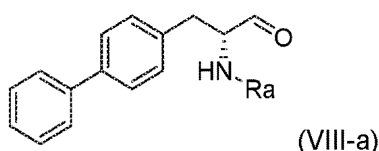
式 (V I I I)

【化 1 3 5】



の前記得られた化合物、またはその塩、好ましくは、式 (V I I I - a)

【化 1 3 6】



の化合物、またはその塩が、さらに反応されて、N - (3 - カルボキシル - 1 - オキソプロピル) - (4 S) - (p - フェニルフェニルメチル) - 4 - アミノ - (2 R) - メチルブタン酸エチルエステル、またはその塩が調製される、[1 2] に記載の方法。

[1 4]

R a は各式中において窒素保護基であり、それが存在する場合、水素、または C₁ ~ C₆ - アルキル (非置換であるか、またはトリ - C₁ ~ C₆ - アルキルシリル C₁ ~ C₇ - アルコキシ、C₆ ~ C₁₀ - アリール、または複素環式基 (5 ~ 1 4 個の環原子、および N、O、S、S (O) または S (O)₂ から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である) で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、または C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₇ - アルコキシ、C₂ ~ C₈ - アルカノイル - オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、および C F₃ からなる群から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの残基で置換される) ;

C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₂ - アルコキシカルボニル ; C₁ ~ C₁₀ - アルケニルオキシカルボニル ; C₁ ~ C₆ - アルキルカルボニル ; C₆ ~ C₁₀ - アリールカルボニル ; C₁ ~ C₆ - アルコキシカルボニル ; C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₆ - アルコキシカルボニル ; アリル ; シンナミル ; スルホニル ; スルフェニル ; スクシンイミジル、およびシリル (ここで、各シリル基が、S i R₁ 1 R₁ 2 R₁ 3 基であり、ここで、R₁ 1、R₁ 2 および R₁ 3 が、互いに独立して、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₆ ~ C₁₀ - アリールまたはフェニル - C₁ ~ C₄ - アルキルである)

から選択される、[1] ~ [1 1] のいずれかに記載の方法。

[1 5]

窒素保護基としての R a は、C₁ ~ C₇ - アルコキシカルボニル、好ましくは、t e r t - ブトキシカルボニルである、[1 3] に記載の方法。